Ueber Analogien im Verhalten des Tierkörpers bei der Entgiftung chemischer und bacterieller Gifte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

William Leszczynski,
aus Stettin.

LEIPZIG
Druck von Bruno Georgi
1906.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 20. Juli 1906.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Boehm.

Seinen lieben Eltern

gewidmet

vom Verfasser.

Schon in früheren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass nach Einführung von Phenol, Indol usw. in den Organismus quantitativ mehr gepaarte Aetherschwefelsäuren und gepaarte Glycuronsäuren im Harn erscheinen als der Menge des im Harn ausgeschiedenen Phenols, Indols usw. entspricht. Zum Teil gaben die Autoren, die derartige eigentümliche Resultate bei ihren Arbeiten fanden, keine Erklärung hierfür, zum Teil meinten sie, es träten wohl ausser der eingeführten Substanz noch andere Stoffe im Harn auf, die unserer Kenntnis bisher verborgen die überschüssige Schwefel- und Glycuronsäure in Anspruch nähmen. So nimmt Wang[1]) an, dass nach Einführung von Indol in den Tierkörper ausser Indoxyl noch andere Oxydationsprodukte des Indols, vielleicht Oxindol, Dioxindol und Isatin im Harn ausgeschieden werden, die kein Indican liefern und sich mit den genannten Säuren paaren, wie es ihm aus besonderen Versuchen wahrscheinlich wurde.

Eine höchst interessante und besonders von allgemein biologischen Gesichtspunkten aus bemerkenswerte Hypo-

[1]) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie XXVII, S. 577.

these hat nun vor einiger Zeit Ferdinand Blumenthal[1]) aufgestellt, indem er das übermässige Auftreten von Aetherschwefelsäuren und insbesondere gepaarten Glycuronsäuren gleichstellt mit der im Uebermass geschehenden Bildung von Antitoxinen nach der Einbringung von bakteriellen Giften in den Körper. Dabei sollen die genannten Säuren die Rolle von entgiftenden Substanzen spielen. Eine solche Analogie hat in der Tat nichts Wunderbares, wenn wir annehmen, dass die Bakteriengifte als Substanzen von bestimmter chemischer Konstitution sich im Prinzip nicht unterscheiden von den einfach konstituierten uns wohlbekannten sogenannten chemischen Giften. Ehrlich hat ja mit seiner Seitenkettentheorie, die trotz den gegen sie gerichteten Einwürfen mancher Autoren heute fast allgemein anerkannt ist, gerade die Analogie oder besser die Gleichheit der Vorgänge ausgesprochen, die bei der Reaktion zweier ihrer Konstitution nach bekannten chemischen Körper und bei der Bindung von Toxin und Antitoxin stattfinden, im ersten Falle uns klar vor Augen liegend, im zweiten Falle weniger durchsichtig.

Wie wir weiter unten sehen werden, sind Glycuronsäure und Schwefelsäure keineswegs die einzigen Substanzen, an die im Tierköper Gifte gebunden werden. Jedoch ist gerade in neuerer Zeit besonders viel über sie — vor allem über Glycuronsäure — gearbeitet worden; die Literatur über die grosse Menge von Glycuron- und Aetherschwefelsäurenpaarlingen (wie Kampher, Menthol, Aniline, Terpentinöl, Kairin, α- und β-Naphthol,

[1]) Ferdinand Blumenthal: Biochemische Untersuchungen über Vergiftung und Entgiftung bei der Lysolvergiftung. Biochemische Zeitschrift Bd. I, S. 135.

Morphin und viele andere) ist bedeutend, die kommt aber für unsere Arbeit nur insofern in Betracht als sie quantitative Untersuchungen enthält.

Grossers[1]) Versuche mögen zuerst mitgeteilt werden: Grosser fand, dass Kaninchen mit völlig indicanfreiem Harn nach Einführung von Indol in den Magen 16 – 17 %, bei subcutaner Darreichung 30 % im Harn als indigobildende Substanz ausschieden. Ueber die Bildung von Aetherschwefelsäuren hierbei weist er folgende Zahlen auf:

Versuchsperiode	Ausgeschiedener Indigo in mg	Entsprechende Aether-H_2SO_4 mg	Gefundene Aether-H_2SO_4-vermehrung mg	Von der gefundenen H_2SO_4 ist also durch Indigo gedeckt %
0,1 g Indol III	18,30	13,61	49,4	27,5
per os IV	19,62	14,51	40,9	35,4
0,1 g Indol VI	33,40	24,71	40,1	61,3
subcutan VII	33,07	24,47	39,4	62,1

In den Versuchsperioden III und IV sind also nur etwa 27 % der Aetherschwefelsäure zur Deckung des ausgeschiedenen Indoxyls erforderlich und etwa 73 % sind im Ueberfluss gebildet. In den Versuchsperioden VI und VII sind die entsprechenden Zahlen ca. 61 % und 39 %. Grosser nimmt an, dass die überschüssigen 73 bezw. 39 % mit anderen cyclischen Verbindungen gepaart den Organismus verlassen. Dazu kommt, wie Grosser garnicht erwähnt, die gepaarte Glycuronsäure,

[1]) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 44, S. 324.

die ebenfalls gebildet wird und nicht mehr erforderlich ist zur Deckung des ausgeschiedenen Indoxyls. Dass tatsächlich neben Aetherschwefelsäuren auch gepaarte Glycuronsäuren nach Indolgaben im Harn auftreten, wissen wir von Wang,[1]) sowie von Schmiedeberg und G. Hoppe-Seyler.[2])

Die ausgedehntesten Versuche über die angeregte Frage machte F. Blumenthal.[3]) Bei einer grösseren Zahl von Leuten, die sich in selbstmörderischer Absicht durch Lysol vergiftet hatten und gelegentlich experimenteller Einführung von Lysol in den Körper fand er folgendes:

Das Lysol, das etwa 50 % und weniger Kresol, also methyliertes Phenol, $C_6H_4.CH_3.OH$, enthält, wird gerade so wie das Phenol im Harn an Schwefelsäure und Glycuronsäure gebunden ausgeschieden. Dabei wird vom Menschen nach Einführung von mässigen Mengen 70—80 % verbrannt, und nur 20—30 % erscheint im Harn. Sowohl beim Menschen wie beim Hunde wird bei kleineren Mengen Lysol bezw. Kresol besonders die Schwefelsäure zur Paarung herangezogen, bei Steigerung der Gaben aber überwiegt die Bindung an Glycuronsäure. So geht es bei nicht vergiftenden Mengen. Bei toxischen Dosen aber gibt es keine erkennbare Regelmässigkeit mehr.

Was nun insbesondere die von uns behandelte Frage betrifft, so ist von Wichtigkeit folgende Tabelle Blumenthals:

---

[1]) Hoppe-Seylers Zeitschrift, Bd. XXVII, S. 577 ff.

[2]) Hoppe-Seylers Zeitschrift, Bd. XII, S. 1 u. ff.

[3]) Biochemische Zeitschrift Bd. I S. 135 und Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin zu Berlin am 7. Mai 1906.

Tag	Urinmenge	Kresol	Gesamt-H_2SO_4	Aether-H_2SO_4	Polar	Dosen
1.	1300	0,062	1,780	0,180	—	—
2.	2000	0,174	2,284	0,336	0,1 l	1 g Lysol
3.	2300	0,083	—	—	—	—
4.	2200	0,336	3,32	0,647	0,15 l	2 g Lysol
5.	1900	0,0814	2,33	0,279	—	—

Daraus ist zu berechnen, dass nach Eingabe von 1 g Lysol = ca. $^1/_2$ g Kresol eine Steigerung der Kresolausscheidung im Harn um ca. 0,112 g eintrat und eine Vermehrung der Aether-H_2SO_4 um ca. 0,156. Es entspricht nun nach dem Molekulargewicht der Substanzen berechnet

109 g Kresol 98 g H_2SO_4, also

0,112 g Kresol $\frac{98}{109} \cdot 0{,}112$ g [1]) $H_2SO_4 = 0{,}1007$ g.

Wir sehen also den ganz enormen Ueberschuss von 50 % Aetherschwefelsäure, und dazu kommt noch die Bildung von gepaarter Glycuronsäure. Vom 3. zum 4. Tage nimmt die Kresolmenge im Harn um 0,23 g zu, die Zunahme an Aetherschwefelsäure ist über 0,4 g, und es genügte doch 0,23 g zur Deckung; und wiederum kommt noch dazu die durch die L.-Drehung 0,15 gekennzeichnete gepaarte Glycuronsäure.

Auch aus den Tabellen, die Blumenthal bei Versuchen mit Hunden gewinnt, können wir ein ähnliches Resultat herausrechnen.

---

[1]) In den folgenden Zahlenangaben ist $\frac{98}{109}$ als $\frac{9}{10}$ gerechnet.

	Urinmenge	Kresol	Aether-H_2SO_4	Bemerkungen
1. Tag	500	0,014	0,065	
2. + 3. Tag	800	0,030	0,1243	am 3. Tag 1 g Lysol subcutan.
4. Tag	400	0,152	0,324	
5. Tag	400	0,0209	0,0941	
7. Tag	300	0,207	0,401	Am 6. Tag 1 g Lysol subcutan.
8. Tag	300	0,113	0,073	Am 7. Tag Linksdrehung 0,3.

Hier wird nach subcutaner Eingabe von 1 g Lysol 25—36 % des Kresols im Harn ausgeschieden. Die Erhöhung des Kresols vom 3. zum 4. Tage beträgt 0,137 g; die zur Bindung genügende Menge Aetherschwefelsäure wäre 0,123 g, es werden aber 0,262 g Aetherschwefelsäure, also über doppelt so viel ausgeschieden. Vom 6. zum 7. Tage sind die entsprechenden Zahlen:

Kresolvermehrung ca. 0,186 g

Aether-H_2SO_4vermehrung ca. 0,307 g, während

zur Deckung des Kresols ca. 0,17 g Schwefelsäure genügte. Dazu noch eine ziemliche Menge gepaarter Glycuronsäure, entsprechend der Linksdrehung 0,3.

Bei einem zweiten Hunde, der 2—4 g Lysol bekam, waren die Zahlen entsprechend; so berechnete ich, dass nach 2 g Lysol im Harn

eine Vermehrung des Kresols um 0,347 g eintritt,

eine Vermehrung der Aether-H_2SO_4 um 0,443 g,

während zur Deckung nötig wäre Aether-H_2SO_4 nur 0,298 g.

Dazu kommt wieder eine starke Vermehrung der gepaarten Glycuronsäure, entsprechend 0,6 Drehung nach links (immer auf Zucker berechnet).

Die hier mitgeteilten Untersuchungen Blumenthals bezogen sich auf die Einführung von kleineren Mengen Lysols. Noch wichtiger sind die Untersuchungen, die er bei starken Vergiftungen anstellt. Diese betreffen Fälle, in denen zur wahrscheinlichen Resorption 15—30 g Lysol gekommen waren.

Da ergab in einem Falle die Harnanalyse:

	Kreosole	Aether-H_2SO_4	Gesamt-H_2SO_4	Drehung
1. Tag	2,89	2,28	2,81	6,0
2. Tag	0,778	1,097	—	1,9

Nehmen wir normaler Weise durchschnittlich 50 mgr Phenole und 0,18 g Aetherschwefelsäure im Harn an, so ergiebt sich für beide Tage zusammen eine Vermehrung

der Kresole um ca 3,57 g,
„ Aether H_2SO_4 „ „ 3,02 g,

während zur Paarung nötig wären an

Aether H_2SO_4 ca 3,21 g.

Hier ist zwar kein Ueberschuss an Aetherschwefelsäure da, aber man beachte die grosse Menge Glycuronsäure, entsprechend 6,0 + 1,9 Linksdrehung, woraus Blumenthal schätzungsweise 74 g Glycuronsäure berechnet. In einem zweiten Falle habe ich aus Blumenthals Tabellen berechnet:

Kresolvermehrung ca. 0,788 g,
Aether-H_2SO_4-vermehrung ca. 0,72 g,
zur Deckung nötige Aether-H_2SO_4 ca. 0,71 g.

Dazu noch eine starke Glycuronsäureausscheidung, von Blumenthal nach der Linksdrehung von 6,5 + 0,5 geschätzt auf 34 g.

In einem dritten Falle berechnete ich als Summe von 3 Tagen:

Kresolvermehrung	ca. 2,34 g,
Aether-H_2SO_4-vermehrung	ca. 2,3 g,
zur Deckung nötige Aether-H_2SO_4	ca. 2,11 g.

Dazu noch Glycuronsäure, von Blumenthal geschätzt auf 56 g. Auch in einem vierten Falle ergaben sich mir ähnliche Verhältniszahlen.

Nach alledem liefert die Arbeit Blumenthals für unsere Frage den Beweis, dass schon nach der Einführung von fast noch medicamentösen Lysoldosen eine Bildung von entgiftenden Substanzen im Ueberschuss auftritt, und zwar gewöhnlich eine mehrfache Menge. Bei der Ueberschwemmung des Körpers mit Gift aber scheint er noch stärker mit entgiftenden Substanzen zu reagieren. Wie vielfach dann deren Mengen sind, wagen wir nicht zu sagen, da die Schätzung der gepaarten Glycuronsäuren nach der Drehung, wie sie Blumenthal macht, nur eine grobe Annäherung bedeutet. Nur die Quantität derjenigen gepaarten Glycuronsäuren könnte aus der Drehung berechnet werden, deren Synthese schon gelungen ist und deren Drehungskoefficient bekannt ist. Vorläufig ist das aber für sehr wenige nur der Fall, z. B. für Campherglycuronsäure (Drehungskoefficient (α) D = — 32,85). Julius Baer[1]) und P. Mayer[2]) haben sich

[1]) Julius Baer: „Ueber die Einwirkung der Glycuronsäureausscheidung auf die Acidose". Ztschrft. f. Klin. Med. Bd. 56. S 198 ff.

[2]) P. Mayer: Experimentelle Untersuchungen über Kohlehydratsäuren. Ztschrft. f. Klin. Med. Bd. 47. S. 74.

diesen Umstand zu nutze gemacht und nach der Einführung von Campher in den Tierkörper die ausgeschiedene Campherglycuronsäure berechnen wollen. Sie haben aber offenbar dabei nicht bedacht, dass vielleicht der Campher ausser als Campher- bezw. Camphoglycuronsäure auch in anderer Form an Glycuronsäure gebunden ausgeschieden wird.

Ich selbst habe nun noch Untersuchungen angestellt über die Entgiftung von Carbolsäure und von Guajacol. Es sei zuerst über die Carbolsäure berichtet.

Die Versuchsperson nahm nach 2 Vortagen, an denen der Harn analysiert wurde, täglich 0,5 gr acid. carbol. pur. cryst., und es ergab sich:

Tag	Urinmenge	Polar. l.	Phenole	Aether-H_2SO_4	Gesamt-H_2SO_4	Gesamt-S als H_2SO_4
1. + 2. (Durchschnitt)	975	—	0,045	0,163	2,137	2,559
3. (0,5 Carbolsäure)	2800	0,1	0,066	0,223	3,058	3,446
4. (0,5 Carbolsäure)	2800	0,1	0,270	0,395	2,211	2,470
5.	1100	0,1 knapp	0,0494	0,134	1,646	1,873
6.	850	0,04	0,0298	0,111	1,756	2,113

Vorweg sei bemerkt, dass infolge der starken Diurese ein sehr verdünnter Harn an den Carboltagen zu polarisieren war. Die Polarisation war daher nur dadurch, ermöglicht, dass der Harn auf den 4. Teil eingedampft

wurde. Die Drehung betrug dann 0,4 l. Natürlich muss die Eindampfung auf dem Wasserbade vorgenommen werden, um einen Zerfall der gepaarten Glycuronsäuren durch zu starke Erwärmung zu verhindern. Ferner ist zu bemerken, dass die erhebliche Vermehrung der Gesamt-H_2SO_4 und des Gesamt-S an den Carboltagen wahrscheinlich keine andere Ursache hatte als dass während dieser Tage von der Versuchsperson in ziemlicher Menge Milch genommen wurde, um die bei einem Vorversuch aufgetretene Nierenreizung zu verhüten. Die Versuchsperson war im übrigen, besonders auch in Bezug auf die Verdauung, völlig gesund. Die Berechnung ergibt nun, die ausgeschiedene Phenolmenge betreffend, nach der ersten Carbolgabe merkwürdiger Weise eine äusserst geringe Menge, nach der zweiten eine weit grössere. Wodurch dieser Unterschied bedingt ist, ist nicht anzugeben; jedenfalls liegt er nicht an einem Fehler in der Untersuchungstechnik, da eine Controlluntersuchung aufs sorgsamste ausgeführt dasselbe Resultat ergab. Aber dieser Umstand ist ja für unsere Frage ohne Bedeutung. Die Berechnung der Zunahme der Aetherschwefelsäuren ergibt, in toto für beide Carboltage berechnet 0,293 gr, die Zunahme der Phenole 0,246 gr. Zur Bindung von 0,246 g Phenol wäre nur nötig 0,212 g Aetherschwefelsäure. Also auch hier die Bildung der Aetherschwefelsäure nebst Glycuronsäure im Uebermass.

Was die Methoden betrifft, nach denen die Analysen ausgeführt sind, so habe ich Phenole bestimmt nach Kossler und Penny:

500 ccm Harn wurden mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, durch Eindampfen auf zirka den fünften

Teil von etwa vorhandenem Aceton befreit. Es wurde dann mit Wasser wieder verdünnt und mit so viel H_2SO_4 angesäuert, dass die Flüssigkeit etwa 5 % H_2SO_4 enthielt. Nun wurde das Phenol mit Wasserdampf überdestilliert und das Destillat mit kohlensaurem Kalk neutralisiert, um flüchtige Säuren, die etwa mit übergegangen wären, zu beseitigen. Dann wurde nochmals destilliert und in einem aliquoten Teil des Destillats, das jetzt keine andere jodbindende Substanz enthielt als Phenol, dieses jodometrisch bestimmt.

Die Bestimmung der Aetherschwefelsäuren geschah nach der Methode von Baumann und E. Salkowski. 100 ccm Harn wurden mit zirka 65 ccm Barytwasser und 35 ccm 10prozentiger Chlorbaryumlösung versetzt. Von dem entstandenen Niederschlag wurde abfiltriert. 100 ccm des Filtrats wurden dann mit zirka 10 ccm konzentrierter Salzsäure zum Sieden erhitzt und dann noch $^1/_4$ Stunde gelinde gekocht. Nachdem sich das schwefelsaure Baryt, das nun nur die Sulfate der Aether-H_2SO_4 enthielt, abgesetzt hatte, wurde durch ein aschefreies Filter filtriert und der Niederschlag völlig auf das Filter gebracht. Das Filtrat wurde mit Schwefelsäure geprüft, ob es Chlorbaryum im Ueberschuss enthielt. Sodann wurde der Rückstand mit warmem Wasser so lange gewaschen, bis das Filtrat keine Chlorreaction mehr gab. Dann wurde noch mit Alkohol absol. zur Beseitigung von Farbstoff ausgewaschen und mit Aether getrocknet. Das Filter wurde nunmehr mit dem Niederschlag im Platintiegel verbrannt, das Gewicht des zurückbleibenden schwefelsauren Baryts mit $\frac{98}{233} = 0{,}4206$ multipliziert und so die Menge der Aetherschwefelsäuren erhalten.

Die Bestimmung der Gesamtschwefelsäure geschah nach folgender Methode: 100 ccm Harn wurden klar filtriert, mit zirka 10 ccm Salzsäure zum Sieden gebracht, etwa 10 Minuten gelinde gekocht und dann mit zirka 15 ccm Chlorbaryumlösung versetzt. Nachdem der Niederschlag an Baryumsulfat sich nach einigen Stunden gut abgesetzt hatte, wurde weiter wie bei der Aetherschwefelsäurebestimmung verfahren.

Die Bestimmung des Gesamtschwefels geschah nach folgender Methode: 25 ccm Harn wurden mit zirka 6 g Kaliumnitrat und 3 g Soda eingedampft und sodann geschmolzen. Die erhaltene Schmelze wurde mit Wasser aufgenommen und mit zirka 50 ccm konzentrierter Salzsäure in einer Porzellanschale eingedampft; die letztere Manipulation wurde noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung zur Entfernung der Silikate filtriert, bis zum Sieden erhitzt und mit zirka 5 ccm heisser Baryumchloridlösung versetzt. Nachdem sich das Baryumsulfat abgesetzt hatte, wurde sodann weiter verfahren wie bei der Bestimmung der Aetherschwefelsäuren.

Eine sehr grosse Zahl von Untersuchungen ist angestellt worden über die Quantität der ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren bezw. der gepaarten Glycuronsäuren nach Eingabe von Guajakol und seinen Derivaten. Auch ich selbst habe mit dem Guajasanol, dem salzsauren Salz des Diaethylglycocollguajacols[1]) Versuche angestellt, dieselben aber bald aufgeben müssen, da es nicht gelang

---

[1]) S. Fränkel: Die Arzneimittel-Synthese 1901. S. 440.

festzustellen, wieviel von dem eingeführten Guajacol als Guajacol. pur. und wieviel in anderer Form wieder ausgeschieden wurde. Die Zahlen, die ich erhielt, waren folgende:

	Menge des Harns	Drehung	Gesamt-H_2SO_4	Aether H_2SO_4	Gesamt S. als H_2SO_4	Gaben
15. V.	790	0,05 l	1,571	0,103	2,032	—
16. V.	860	0,06 l	2,087	0,111	2,511	—
17. V.	1320	0,23 l	2,054	0,401	2,548	täglich 3 g Guajasanol
18. V.	1120	0,22 l	2,183	0,428	2,314	
19. V.	700	0,52 l	1,996	0,423	2,217	
20. V.	800	0,04 l	1,982	0,101	2,42	—
21. V.	900	0,05 l	2,116	0,094	2,586	—

Eine bemerkenswerte Tatsache ist aus dieser Tabelle zu ersehen. An den Tagen nämlich, wo Guajasanol gegeben wurde, verschob sich das Verhältnis zwischen Aetherschwefelsäuren und Sulfatschwefelsäuren insofern, als eine Abnahme der letzteren und eine Zunahme der ersten eintrat. Das ist nichts Wunderbares, da ein Teil des Guajakols bekanntlich als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird. Wohl aber ist auffällig eine Zunahme der Gesamtschwefelsäure auf Kosten des sogenannten neutralen Schwefels. Hieraus könnte man vielleicht wichtige Schlüsse ziehen. Jedoch ist die Zunahme, die übrigens auch in meiner vorher aufgeführten Carboltabelle auffällt, zu gering, als dass man sie schon verwerten dürfte. Man sollte aber bei weiteren einschlägigen Versuchen, um diese Beobachtung noch zu sichern, immer

auch den Gesamtschwefel bestimmen, was meines Wissens bisher nicht geschehen ist.

Auch Knapp und Suter[1]) machten ausgedehnte Versuche über die Grösse der Guajacolausscheidung nach Eingabe verschiedener Präparate. So prüften sie Guajakolcarbonat, Guajakolglycerinäther usw. Sie zeigten, dass das Guajakol teilweise als Guajakolschwefelsäure, Guajakolglycuronsäure, teilweise in unbekannter Form ausgeschieden wird. Die Menge der verschiedenen Phenole, die im Harn auftreten, bestimmen sie auch nicht. Im ganzen dürfte es sich hiernach nicht empfehlen, die Guajakolpräparate zur Klärung unserer Frage weiter zu benutzen.

Die in grossem Massstabe gemachten Untersuchungen Hensels[2]) sind für uns leider wertlos. Erstens beachtet er nicht, dass das Guajakol ausser als Guajakol auch noch als Oxydationsprodukte desselben ausgeschieden wird, und ferner macht er die ganz falsche Annahme, dass aus dem Zuwachs an Aetherschwefelsäuren die ausgeschiedene Menge Guajakol berechnet werden könne. Nur in wenigen Fällen bestimmt er das ausgeschiedene Guajakol quantitativ direkt, in den meisten Fällen schliesst er ohne weiteres aus der Menge der Aetherschwefelsäuren des Harns auf die Menge des Guajakols darin. Dass diese Annahme falsch ist, zeigen offenbar unsere bisherigen Erörterungen.

So wertvoll auch die oben mitgeteilten Befunde sind, so ist es doch nötig, wenn man nicht nur schätzungs-

[1]) „Die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse einiger Guajakolderivate". Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. Bd. 44, S. 278.

[2]) Hensel. Dissertation. Königsberg 1894.

weise gewonnene Resultate haben will, die Menge der gepaarten Glycuronsäuren quantitativ genau zu bestimmen. Denn möglicherweise fände sich dann, dass die gepaarten Säuren nicht in einem unbestimmten Uebermass ausgeschieden werden, sondern nach einem genauen Zahlenverhältnis. Leider aber ist die quantitative Bestimmung der gepaarten Glycuronsäuren im allgemeinen ein noch ungelöstes Problem. Einen Anfang zu seiner Lösung verdanken wir Neuberg, der ja auch sonst über Glycuronsäuren eine sehr grosse Zahl von sehr wertvollen Untersuchungen gemacht hat. Neuberg[1]) war der erste, der vor nicht langer Zeit eine Methode zur qantitativen Bestimmung gewisser gepaarter Glycuronsäuren mitteilte. Das Prinzip des Verfahrens ist folgendes: Zuerst wird die Loslösung der Glycuronsäure von ihrem Paarling vorgenommen; geschieht dies aber durch Erhitzen, so spaltet sich sogleich ein Teil der gewonnenen freien Glycuronsäure weiter in Kohlensäure und Furfurol. Um dieses zu vermeiden, führt Neuberg die freiwerdende Glycuronsäure sogleich weiter in eine unempfindliche Substanz über. Er benutzt dabei die von Thierfelder zuerst mitgeteilte Eigenschaft der Glycuronsäure, durch Bromwasser zu der sehr beständigen *δ*-Zuckersäure oxydiert zu werden. — Die z. B. Phenolglycuronsäure enthaltende Flüssigkeit wird bei Gegenwart von Brom mehrere Stunden in einem geschlossenen Rohre bei ca. 100° mit 1—3 %iger Bromwasserstoffsäure erhitzt; dabei geht die durch die Hitze abgespaltene Glycuronsäure in Zucker-

[1]) Neuberg und Neimann: Die quantitative Bestimmung der gepaarten Glycuronsäuren. Hoppe-Seylers Zeitschrift Bd. 44, Seite 133.

säure über. Es wird sodann das Brom auf dem Wasserbade verjagt, weiterhin von zum Teil ölig ausgeschiedenen Bromphenolen filtriert. Das Filtrat wird mit einer genügenden Menge von heissem Barytwasser versetzt; es entsteht ein Niederschlag von basisch-zuckersaurem Baryt, der abfiltriert und ausgewaschen wird, bis das Filtrat keine Halogene mehr enthält. Der Niederschlag wird nun in Wasser aufgenommen, die Lösung mit Ammoniumkarbonatlösung gekocht. Vom entstehenden Baryumkarbonat wird abfiltriert, das Filtrat bis zu Sirupconsistenz verdunstet und der Sirup mit konzentrierter Höllensteinlösung gefällt. Sodann wird das entstehende zuckersaure Silber durch verschiedene Manipulationen rein dargestellt, bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und nun gewogen.

Vor dieser Bestimmung werden aus dem zu untersuchenden Harn die Sulfate, Phosphate usw. durch Versetzen des Harns mit gesättigtem Barytwasser gefällt. Eine Störung der Analyse des Phenolharns auf Glycuronsäure durch die in Menge darin enthaltene Aetherschwefelsäure findet, wie Neuberg zeigte, nicht statt. Neuberg hat mit seiner Methode für Phenolglycuronsäure ziemlich genaue Resultate erhalten, indem etwa 95% der theoretisch berechneten Glycuronsäuremenge herausgefunden wurden. Leider glückte die Methode nicht bei den übrigen untersuchten gepaarten Glycuronsäuren; bei der Euxanthinsäure erhielt Neuberg nur noch 60—70% der berechneten Menge, und bei der Urochloralsäure versagte die Methode völlig.

Immerhin müssen wir zufrieden sein, dass uns Neuberg für die Phenolglycuronsäure wenigstens ein brauchbares Verfahren gelehrt hat. Ist uns doch gerade diese

gepaarte Glycuronsäure besonders wichtig, weil sie auch unter normalen Verhältnissen im Harn vorkommt.[1]) Ich habe die Neuberg'sche Methode bei meinen Untersuchungen noch nicht angewendet. Man sollte, um die von Blumenthal angeregte Frage weiter zu klären, bei der Karbolsäure vorläufig bleiben, da uns die quantitative Feststellung der Phenolglycuronsäure jetzt gelingt. Nötig ist es dann aber noch zu berechnen, wieviel von der Karbolsäure als Karbolsäure in den Harn übertritt und wieviel oxydiert zu Brenzkatechin und Hydrochinon den Körper verlässt. Diese Substanzen scheinen allerdings nur in geringer Menge aufzutreten. Blumenthal fand nach Lysolvergiftungen in je 200 g Harn jedesmal nur einige mg, also einige cg in der Tagesmenge.

In welchem Verhältnis übrigens die Bindung der Gifte an Glycuronsäure und an Schwefelsäure stattfindet, steht noch keineswegs fest. Jedenfalls ist aber der Standpunkt nicht richtig, den noch Hensel[2]) vertritt. Er sagt: „Reicht die verfügbare H_2SO_4 zur Bindung des Phenols nicht aus, so bildet der Ueberschuss Phenolglycuronsäure." So ist es nicht, sondern wir finden Substanzen wie den Campher, die sich besonders gern mit Glycuronsäuren paaren, und solche wie Phenol, die besonders an H_2SO_4 gebunden werden. Die Ursachen hierfür sind unbekannt. Ja wir finden, dass eng miteinander verwandte Substanzen in dieser Hinsicht ein ganz verschiedenes Verhalten zeigen. So zeigte Edlefsen:[3])

---

[1]) Paul Meyer u. Neuberg, Zeitschrift f. physiol. Chemie, XXIX, S. 256.

[2]) Dissertation Königsberg 1894.

[3]) Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 52 Seite 428.

1. „Nach Einführung kleiner Dosen Naphthalin erscheint das β-Naphthol grösstenteils als Glycuronsäure, zum kleineren als Aetherschwefelsäure im Harn."

2. „Nach Einführung von Benzonaphthol (0,6 bis 1,2 g) wird das β-Naphthol nicht als Glycuronsäure, sondern immer nur als Aether-H_2SO_4 ausgeschieden."

3. „Nach kleinen Dosen β-Naphthol (0,3—0,5 g) findet man nur ausnahmsweise β-Naphtholglycuronsäure in geringer Menge im Harn. Der grösste Teil des β-Naphthols wird als Aether H_2SO_4 ausgeschieden."

Noch ein Umstand ist zu bedenken, der einer genau quantitativen Lösung unserer Frage im Wege steht. Bial[1]) hat, wenigstens für das Menthol, nachgewiesen, dass die entstandene Mentholglycuronsäure nicht ganz im Harn, sondern zum Teil in der Galle erscheint, mit dieser in den Darm abgeschieden und hier zersetzt wird. Dieser Teil der als entgiftende Substanz auftretenden Glycuronsäure entzieht sich ganz der Berechnung; und wahrscheinlich werden ebenso wie Mentholglycuronsäure sich auch andere gepaarte Glycuronsäuren verhalten.

Die Theorie Blumenthals ist keineswegs die einzige über die Bedeutung der Glycuronsäure. Die übrigen Theorieen bleiben vorläufig bestehen, die Blumenthals kann sie erst verdrängen, wenn sie in allen Punkten gesichert sein wird. In vielen Fällen soll das Auftreten der Glycuronsäure eine ganz andere Bedeutung haben, nämlich auf eine verminderte Oxydationsfähigkeit des Körpers hinweisen. Durch das in den Körper eingeführte Gift sollen die Körperzellen insofern geschädigt werden

[1]) Hoppe-Segler's Zeitschr. f. physiol. Chem. Band 45. Seite 264.

als sie nicht die Kraft mehr besässen, den Zucker bis zu seinen Endabbauprodukten CO_2 und H_2O zu oxydieren, sondern nur bis zur Glycuronsäure. Zur Erläuterung der Ansicht, welche die Anhänger dieser Theorie haben, möge folgende Auseinandersetzung dienen. Wohlgemuth[1]) beobachtete, dass einige Tage nach einer schweren Cocaïnvergiftung, als weder Cocain noch Phenolvermehrung mehr im Harn war, doch noch eine Glycuronsäurevermehrung vorhanden war. Die Erklärung könnte nach Blumenthals Hypothese gegeben werden. Wohlgemuth aber meint: „Das Cocain, vielleicht auch der in grosser Menge genossene Alkohol, hat schädigend auf den Organismus und im speziellen auf seine Oxydationskraft gewirkt, so zwar, dass der Organismus die Fähigkeit verloren hatte, 1. den produzierten Zucker, den er sonst normalerweise verbrannt hätte, und 2. die nach der Eliminierung des Cocains und Champhers[2]) producierte Glycuronsäure, die er sonst normalerweise ebenso verbrannt hätte, vollkommen zu oxydieren. Er musste sowohl einen Teil des Zuckers als auch einen Teil der Glycuronsäure unverändert in den Harn übertreten lassen. Diese Schädigung hat sich von Tag zu Tag gebessert, was deutlich hervorgeht aus der allmählichen Abnahme des Zuckers[3]). Die der Oxydation entgangene Glycuronsäure hat nun das in der Norm in anderer Bindung vorhandene Phenol bezw. Kresol, zu denen es eine grosse Affinität zu haben scheint, an sich gerissen und ist als Phenol- bezw. Kre-

[1]) J. Wohlgemuth: Berliner klinische Wochenschrift 1904, Seite 1084.

[2]) Zur Anregung der Herztätigkeit des Vergifteten waren grosse Dosen Campher gegeben worden.

[3]) Nach Cocainvergiftung tritt bekanntlich Zucker im Harn auf.

solglycuronsäure durch den Harn ausgeschieden worden. Wir haben es hier also mit einem typischen Falle zu tun, wo die durch den Harn am fünften und sechsten Tage ausgeschiedene Glycuronsäure ebenso wie der Traubenzucker der Ausdruck einer geschwächten Oxydationskraft des Organismus ist.“ Auf einem ähnlichen Standpunkt wie Wohlgemuth stehen auch Neuberg[1]) und P. Mayer[2]).

Von Schmiedeberg und Mayer[3]) wurde in einer grundlegenden Arbeit angenommen, dass die Glycuronsäure normalerweise ein Zwischenprodukt bei der Oxydation des Zuckers zu Kohlensäure sei, dass sie aber nur dann im Harn erscheine, wenn ein Körper im Harn auftrete, zu dem sie eine besondere Affinität besitze. Auch Blumenthal vertrat früher diese Ansicht. Um den Wert von Schmiedebergs Annahme zu prüfen, müssten weitere Untersuchungen ausgeführt werden über die Quantität der im Blute befindlichen Glycuronsäuren, sowie der in den verschiedenen Organen vorhandenen. Dass Glycuronsäure im Blut regelmässig enthalten ist, haben P. Mayer[4]) und später Lépine und Boulud[5]) schon gezeigt. Sehr wenig günstig für die Theorien Schmiedebergs, Wohlgemuths u. a. spricht sich v. Fengvessy[6]) aus. Er schliesst aus seinen Versuchen,

[1]) Neuberg, Ergebnisse der Physiologie. Band. III 1904, S. 373—452.

[2]) P. Mayer, Zeittchr. f. klin. Medizin. Bd. 47, S. 68.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. III. Bd.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. XXXII. S. 518.

[5]) Sur l'acide glycuronique du sang, C. R. de l'acad. 4. V. 1903.

[6]) „Zur Glycuronsäurefrage“. Arch. intern. de pharmakodyn. vol. XII p. 407. Autoreferat Bioch. Centralblatt 1904, S. 721.

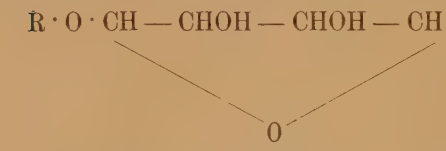
„dass die Höhe der Glycuronsäurebildung nicht von dem Kohlehydratgehalt des Organismus, sondern von der Menge der paarungsfähigen Substanzen bestimmt wird, weiter dass zur Entstehung der Glycuronsäure die Mitwirkung paarungsfähiger Substanzen unerlässlich ist. Käme in gewissen Fällen eine pathologisch vermehrte oder verminderte Ausscheidung von gepaarten Glycuronsäuren zur Beobachtung, so würde man hieraus nicht direkt auf Störungen des Kohlehydratwechsels schliessen dürfen."

Eine mehrfach ausgesprochene Anschauung inbetreff der Glycuronsäurefrage ist auch die, dass durch die Vergiftung der Stoffwechsel der Körperzellen derart geschädigt wird, dass irgendwelche uns noch unbekannte Substanzen gebildet werden, welche als Paarlinge die überschüssigen entgiftenden Säuren decken.

Wir kommen nun zur Besprechung der Streitfrage, welche über die Bildungweise der Glycuronsäure besteht. Inbezug auf die Aether-Schwefelsäurebildung herrscht ja kein Zweifel, dass sie in engem Zusammenhang mit dem Eiweisszerfall steht. Casletti[1]) gab Hunden, die vorher ins N-Gleichgewicht gebracht waren, den Eiweisszerfall vermehrende Substanzen ein. Danach trat eine erhebliche Vermehrung der Aether-Schwefelsäure auf, steigend im direkten Verhältnis zu der ausgeschiedenen N-Menge. Nicht die gleiche Klarheit herrscht über die Bildung der Glycuronsäure. Die einfachste Art der Entstehung dieser Säure wäre die aus Traubenzucker; es brauchte, wie Emil Fischer zeigte, nur die primäre Alkoholgruppe

[1]) Archiv di Farm. e Terap. Bd. VII, S. 323, zitiert nach F. Blumenthal: Pathologie des Harns, S. 193.

des Traubenzuckers zur Carboxylgruppe oxydiert zu werden, ohne dass eine Veränderung in dem Kohlenstoffkern des Glycuronsäuremoleküls vor sich geht. Nun aber fand Schmiedeberg, dass sich Glycuronsäure aus dem Chondroitin des Knorpels bildet, und Thierfelder[1]) und Blumenthal[2]) beobachteten, dass Tiere, die durch vieltägiges Hungern glycogenfrei geworden waren, nach Einführung von geeigneten Giften noch gepaarte Glycuronsäuren in bedeutender Menge ausschieden. Damit war es sichergestellt, dass Glycuronsäure auch aus Eiweiss und aus dem Eiweiss nahestehenden Substanzen gebildet werden kann. Die Constitution der gepaarten Glycuronsäuren ist nach Fischer und Piloty[3]) analog der Constitution der Glycoside:



Neuberg bestätigte diese Constitution.

Man sollte versuchen, die Frage nach der Quantität der entgiftenden Substanzen an Giften zu prüfen, die nicht an eine so problematische Substanz gebunden werden, wie es die Glycuronsäure noch trotz aller Untersuchungen ist. Kommen doch eine Reihe anderer Substanzen vor, die sich in gleicher Weise entgiftend mit Giften paaren; so vor allem das Glycocoll.

Glycocoll oder Amidoessigsäure, CH_2 COOH NH_2, entsteht im Körper beim Eiweissabbau. Am längsten

[1]) Zeitschrift f. physiol. Chem. X, S. 163.
[2]) F. Blumenthal: Pathologie des Harns, S. 154.
[3]) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 26, S. 2405.

bekannt ist die von Wöhler gefundene Paarung des Glycocolls mit Benzoësäure. Es bildet sich aus Benzoesäure und Glycocoll unter Austritt von Wasser Hippursäure nach der Formel:

$$C_6 H_5 COOH + H_2 NCH_2 COOH =$$
$$C_3 H_5 CO \cdot HN \cdot CH_2 \cdot COOH$$

Auch die der Carbolsäure und der Benzoësäure nahe verwandte Salicylsäure paart sich, wenigstens teilweise, mit Glycocoll. Sie ist für die in Frage kommenden Untersuchungen aber wenig geeignet, da noch sehr unklar ist, in welchen verschiedenen Formen sie im Harn ausgeschieden wird.

Salkowsky [1]) zeigte, dass Phenylessigsäure an Glycocoll gebunden im Harn ausgeschieden wird. Die Bindung erfolgt nach der Formel:

$$C_6 H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH + COOH - CH_2 - NH_2 =$$
$$C_6 H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH + H_2 O.$$

Anders verhält es sich mit der Phenylpropionsäure [2]) $C_6 H_5 (CH_2)_2 COOH$, die erst im Körper zu Benzoësäure oxydiert wird und dann mit Glycocoll gepaart den Körper verlässt:

$$COOH - CH_2 - NH_2 + COOH - C_6 H_5 =$$
$$COOH - CH_2 \cdot NH - CO \cdot C_6 H_5 + H_2 O.$$

Ebenso werden auch noch andere Substanzen zuerst oxydiert und dann erst an Glycocoll gebunden, so Toluol [3]).

Nencki und Giacosa [4]) fanden, dass Aethylbenzol

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, VII, S. 162.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, VII, 168.
[3]) Munk J. in Pflügers Archiv, XII, S. 142.
[4]) Zeitschr. f. phisiol. Ch., IV, S. 325.

und Propylbenzol zu Benzoësäure oxydiert, sich mit Glycocoll paaren.

Fromm[1]) hat in einer sehr genauen Arbeit aus der Literatur wohl den grössten Teil der Glycocollpaarlinge zusammengestellt und gefunden, dass die Benzoësäure selbst sowie die Oxybenzoësäure, die Nitrobenzoësäure und alle übrigen Substitutionsprodukte der Benzoësäure an Glycocoll gebunden werden. „Stoffe, die sich an sich zur Paarung mit Glycocoll nicht eignen, wie Nitrobenzaldehyde und Alkylbenzole vermag der Tierkörper durch Oxydation in substituierte Benzoësäure zu verwandeln, in dieser Form an Glycocoll zu paaren und auszuscheiden." Auch noch fernerstehende Substanzen werden in Benzoësäure verwandelt und schliesslich an Glycocoll gebunden, so die Carbonsäuren des Tiophen-, Pyridin- und Furankerns.

Das Glycocoll, die Schwefelsäure und die Glycuronsäure sind die Substanzen, bei denen die Analogie zu der Toxinbindung am klarsten liegt, wie wir weiter unten sehen werden. Sie sind auch die vom Körper am häufigsten zur Abwehr benutzten Mittel, ohne dass sie aber die einzigen wären. Giftige Metalle werden an Eiweiss oder Schwefelwasserstoff gebunden und so in weniger giftige Albuminate und Sulfide verwandelt. Säuren werden an Alkalien gebunden, die entstehenden Salze sind meist nur sehr wenig giftig. In vielen Fällen werden Gifte durch Bindung an Sauerstoff, also durch Oxydation abgeschwächt. Barth und Autenrieth haben Kaninchen Oxalsäure gegeben und gefunden, dass dieselbe vollkommen verbrannt

[1]) „Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen", Strassburg 1903, S. 17.

wird. Ein ähnliches Schicksal erleiden Coffein, Theobromin, Santonin usw.

Einige selten auftretende Schutzstoffe hat Fromm noch zusammengestellt. Die Bindung an Harnstoff erfolgt nach der Eingabe von Amidobenzöesäure, sowie von Nitrobenzaldehyden. Eine sehr interessante Bindung ist die mit Methyl, wie sie z. B. Tellur und seine Derivate erfahren. Manche Alkaloide werden an Cholsäure gebunden.

Es verlohnte sich sehr wohl der Mühe nachzuforschen, ob auch Glycocoll und die übrigen entgiftenden Substanzen in überschüssiger Menge gebildet werden.

Die Frage, woran gebunden die überschüssig gebildeten entgiftenden Substanzen ausgeschieden werden, ist noch nicht völlig geklärt. Von der Glycuronsäure wissen wir, dass sie sich z. B. mit Harnstoff[1]) paart.

Bevor wir nun die Analogien bei der Entgiftung chemischer und bacterieller Gifte genauer erörtern, ist es nötig den Modus der Toxin-Antitoxinbindung kurz zu besprechen. Die Bindung der Toxine und Antitoxine beruht nach Ehrlich darauf, dass jedes Toxin, wenn es überhaupt toxische Eigenschaften in dem betreffenden Tierkörper zu entwickeln vermag, zu einem gewissen Bestandteil der Körperzellen, eben zu dem Antitoxin, eine Affinität besitzt. Das Toxin und Antitoxin enthalten je eine haptophore Gruppe, die die Verankerung des Gegengift — an das Giftmolekül bewirkt. Erst nach dieser Bindung kann die Wirkung der toxophoren Gruppe des Toxins in Action treten. Tritt eine Besetzung der haptophoren

[1]) Neuberg und Neimann: Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 44. S. 100.

Gruppen der Körperzellen durch Toxin ein, so reagiert der Körper mit einer übermässigen Bildung von neuen haptophoren Gruppen, die von der Zelle abgestossen werden und frei ins Blut übertreten, hier an kreisende Toxine gebunden werden und dieselben entgiften. Dabei wird die toxische Substanz nicht zerstört, auch nicht in ihrer Giftigkeit abgeschwächt, „sowie etwa die Giftigkeit des Anilins durch Einführung von Essigsäure in seine giftwirkende Aminogruppe wesentlich herabgesetzt wird[1])." Vielmehr bleibt das Toxin an sich von unveränderter Giftigkeit. Man vermag in vielen Fällen sogar das gebundene Toxin und Antitoxin nachträglich zu trennen und findet dann das noch völlig wirksame Toxin vor. Besonders beweisend in dieser Beziehung sind die Versuche von Calmette mit Schlangengift. Dabei ist allerdings zu bemerken, dass die Trennung, falls die Bindung schon längere Zeit bestanden hat, nicht mehr, wenigstens mit unseren jetzigen Methoden, gelingt. In den meisten bisherigen Versuchen geschah die Trennung einfach durch Erwärmen. Das Antitoxin zeigt sich empfindlicher gegen Wärme und geht zu Grunde.

Die Zeit, in der die Toxin-Antitoxinbindung vor sich geht, ist verschieden. Nach Ehrlich ist sie besonders von der Temperatur und der Concentration der Lösungen abhängig.

Die Einwirkung beider Stoffe aufeinander folgt den Gesetzen, „die bei der gegenseitigen Absättigung zweier mit spezifisch aufeinander eingestellten Atomgruppen ver-

[1]) C. Oppenheimer, Tosine und Antitorine. 1904. Jena.

sehener einfacher chemischer Stoffe Geltung besitzen, nämlich nach festen quantitativen Verhältnissen.“ [1])

Der weitere Ausbau der Frage nach der Gleichheit der chemischen Bindung und der Toxin-Antitoxinbindung wurde von Ehrlich selbst und besonders noch von Arrhenius [1]) gemacht, der als physikalischer Chemiker der Frage näher trat. Er fand, dass z. B. das Tetanolysin nach ganz gleichen Gesetzen an sein Antitoxin quantitativ gebunden wird, wie Basen an schwache Säuren, und legte dieses Verhältnis in genauen Formeln fest.

Im Verlaufe unserer Arbeit haben wir eine ganze Reihe von Analogien im Verhalten der Antitoxine und der entgiftenden gepaarten Säuren im Organismus gefunden.

Als erste Analogie ergibt sich, dass bakterielle „Toxine“ und chemische Gifte sich mit entgiftenden Substanzen derartig paaren, dass in beiden Fällen das Gift nicht vernichtet, auch nicht abgeschwächt, sondern nur festgemacht wird, so dass es keine schädliche Wirkung mehr entfalten kann. In beiden Fällen gelingt vielfach nachträglich eine Trennung von Gift und Gegengift.

Als zweite Analogie fanden wir — und dies sollte die vorliegende Arbeit besonders erläutern — die Entstehung von entgiftender Substanz im Uebermass.

Als dritte Analogie finden wir, dass die entgiftenden Substanzen normalerweise Bestandteile, bezw. Produkte der Körperzellen sind und ihre vermehrte Bildung erst

---

[1]) Oppenheimer, l. c.

[1]) Arrhenius und Madsen: Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Antitoxine. Zeitschr. f. physik. Chemie. Bd. 44. S. 45.

als Reaction auf den Reiz der angeführten Gifte erfolgt. Dass Glycuronsäure stets, auch ohne Vergiftung, im Körper vorhanden ist, beweisen ja die oben mitgeteilten Untersuchungen des Bluts inbezug auf Glycuronsäure. Die zur Paarung nötige Schwefelsäure steht ja jederzeit aus dem Vorrat des Körpers an Sulfaten zur Verfügung; zum Teil aber scheint sie auf den Reiz eines geeigneten Giftes sogar aus dem neutralen Schwefel zu entstehen, falls sich unsere oben mitgeteilten Befunde über das Verhältnis von Gesamtschwefel und Gesamtschwefelsäure bestätigen sollten.

Zu einer vierten Analogie führen noch die Untersuchungen, die Blumenthal in seiner mehrfach citierten Arbeit über den Ort der Entstehung der entgiftenden Säuren, insbesondere der Glycuronsäure, gemacht hat. Dieser Ort ist vor allem die Leber. Auch die einzelnen Antitoxine werden in bestimmten Organen vor allem gebildet, so das Tetanusantitoxin in den nervösen Zentralorganen (A. Wassermann), das Schlangengift in den Nebennieren[1]) usw. Für diesen Punkt sei hier noch eine sehr bemerkenswerte experimentelle Beobachtung G. Embdens[2]) erwähnt. Er stellte zusammen mit Glässner fest, dass bei künstlicher Durchblutung der Hundeleber „mit phenolhaltigem Blut viel mehr gepaartes Phenol entsteht als der gleichzeitig gebildeten gepaarten H_2SO_4 entspräche.“ Dieser Ueberschuss wird vielmehr an Glycuronsäure gebunden, deren Entstehung in der Leber damit strikt bewiesen ist.

---

[1]) Meyers: Cobra poison in relation to Wassermanns New theory of immunity. Lancet 1898, II 23.

[2]) Ueber die Bildung gepaarter Glycuronsäure in der Leber. Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. II 591. Autoreferat im Biochemischen Zentralblatt 1903.

Zum Schluss sei darauf hingewiesen, dass es vielleicht möglich ist, aus unseren Kenntnissen über die Entgiftungsprozesse Nutzen auch für die Therapie mancher Vergiftungen durch chemische Gifte ziehen. Analog der aktiven Immunisierung des Körpers durch Diphtherie-, Tetanusantitoxin etc. sollte man auch versuchen, Glycuronsäure oder auch glycuronsäurebildende Substanz bei entsprechenden Vergiftungen einzuführen. Dass diese Therapie vielleicht nicht aussichtslos ist, zeigen Versuche von Hildebrandt und P. Mayer:

Hildebrandt[1]) konnte mit tötlichen Dosen von Thymotinpiperidid vergiftete Kaninchen dann retten, wenn er vorher Traubenzucker in gewisser Menge verfütterte. P. Mayer[2]) zeigte, dass wenn er Kampher und glycuronsaures Natrium Kaninchen angab, sich bedeutend mehr gepaarte Glycuronsäuren bildeten, als ohne Einführung des glycuronsauren Natriums.

Therapeutische Versuche mit Einführung von schwefelsauren Salzen haben allerdings keinen Erfolg gehabt.

Herrn Prof. Dr. F. Blumenthal spreche ich auch an dieser Stelle meinen Dank aus für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit.

---

[1]) „Ueber einige Synthesen im Tierkörper." Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 44, 1900.

[2]) P. Mayer: Experimentelle Untersuchungen über Kohlehydratsäure. Ztschrft. f. klin. Med. Bd. 47, S. 76.

Lebenslauf.

Am 30. November 1881 wurde ich zu Stettin als Sohn des Kaufmanns David Leszczynski geboren. Von Ostern 1888 an besuchte ich zuerst das Schillerrealgymnasium in Stettin, sodann das Sophienrealgymnasium in Berlin, von Michaelis 1894 an das Gymnasium zum grauen Kloster in Berlin, auf dem ich Michaelis 1900 das Zeugnis der Reife erhielt. Von Michaelis 1900 an studierte ich an der Universität zu Berlin neun Semester lang Medizin; im März 1902 bestand ich ebendort die ärztliche Vorprüfung und am 19. August 1905 erhielt ich das Zeugnis über die in Berlin bestandene ärztliche Staatsprüfung zugleich mit der ärztlichen Approbation.

Während meiner Studienzeit nahm ich an den Vorlesungen und Kursen folgenden Professoren und Dozenten teil:

Albu, H. v. Bardeleben, Exc. v. Bergmann, F. Blumenthal, M. Borchardt, Brühl, Buschke, Davidsohn, Engelmann, Emil Fischer, Fritsch, Goldscheider, Greeff, Helborn, Hoffa, Hertwig, O. Israel, Jacobsohn, Köppen, Kraus, Fedor Krause, Liebreich, E. Meyer, W. Nagel, Neumann, Olshausen, J. Orth, Rubner, Senator, Stoeckel, Strassmann, H. Virchow, Waldeyer, Warburg, Westenhoeffer, Ziehen.

Allen diesen meinen Lehrern bin ich zum grössten Dank verpflichtet.